Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Heffter).

Die Beeinflussung des Quellungsvorganges durch einige Gifte (Arsen, Chinin, Strophanthin).

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

vorgelegt von
Arno Wegner,
Zahnarzt.

Tag der Promotion: 9. April 1921.

Berlin 1921.

591

Referent: Geh. Rat Prof. Dr. Heffter.

Durch Versuche am Froschherzen ist durch S. G. **Zondek** nachgewiesen worden, dass Kalzium und Strophanthin die entgegengesetzte Wirkung haben wie Kalium, Arsen und Chinin. Die Art ihrer Wirkung dürfte mit Quellungsveränderungen der Plasmahaut zusammenhängen und, wie Untersuchungen aus der Kolloidchemie vermuten lassen, physikalisch-chemisch zu erklären sein. Sollten nun wirklich zwischen dem Kalium und Kalzium einerseits und Strophanthin, Arsen und Chinin andererseits, so wie **Zondek** (3) annimmt, nahe Beziehungen bestehen, so müssten die letztgenannten Substanzen ebenso wie das Kalium und Kalzium physikalisch-chemische Wirkungen entfalten können. Von dieser Voraussetzung ausgehend habe ich nun Versuche darüber angestellt, wie z. B. die Quellung des Agar durch Strophanthin, Arsen und Chinin beeinflusst wird.

Zu meinen Versuchen wählte ich aus Agar gegossene dünne Plättchen. 20 g zerkleinertes nicht präpariertes Agar wurde zuerst einige Tage in mehrfach gewechseltem destillierten Wasser anhaltend gewaschen, um es von den in ihm enthaltenden löslichen Salzen zu befreien. Die im Wasser bei Zimmertemperatur gequollenen Massen wurden durch Erhitzung in etwa einem Liter Wasser gelöst, filtriert, und die klare Flüssigkeit zur Herstellung der Platten auf eine horizontal gestellte Spiegelglasplatte gegossen, wobei die gewünschte Dicke der Schicht an einem in die Mitte gestellten Gegenstand zu erkennen war. Um dem Abfliessen des flüssigen Agar vorzubeugen, hatte ich die Glasplatte vorher mit einem Wall von Glaserkitt umgeben. Nachdem sich die gegossene Masse bis auf etwa 25 Grad abgekühlt hatte, war sie soweit erstarrt, dass man sie, ohne ein Verschieben der Schicht zu befürchten, in den **Faust**schen Heissluft-Trocken-Apparat bringen konnte, um das Quellwasser teilweise verdunsten zu lassen.

Im Gegensatz zu den **Hofmeister**schen (1, 2) Versuchen habe ich die gegossene Schicht weder von der Glasplatte gelöst, noch sie bis 100 Grad getrocknet. Ich stanzte nur mit einem leichten Locheisen von etwa 1,5 cm Durchmesser beliebig viele runde Plättchen, hob diese aus der umgebenden Masse heraus und legte so viele davon in offne Petrischalen, dass ein Aneinanderhaften nicht zu befürchten war. Die Schalen mit den darin befindlichen Plättchen setzte ich dann dem Luftstrom aus, bis sie vollkommen trocken waren und dasselbe Aussehen hatten wie etwa trockne Gelatine. Gewicht und Dicke waren bei allen Plättchen ungefähr gleich. Gewicht: 0,020—0,028 g, Dicke: etwa 0,1—0,2 mm.

Die Temperatur der Flüssigkeiten war stets die gleiche. Ich hielt die Werte, welche ich aus dem Durchschnitt von drei Plättchen

erhielt, für die Feststellung der Quellungs- und Entquellungswerte für ausreichend. Vor der Bestimmung des Gewichtes im gequollenen Zustande befreite ich die Plättchen zwischen Fliesspapier von dem anhängenden Wasser. Dazu ist gewöhnliches Filterpapier zu hart und zu wenig hygroskopisch. Ich benutzte ein englisches, weisses, sehr weiches Papier, wie es zur Herstellung von Löschblättern verwandt wird.

Während die Quellung der Gelatine in Aq. dest. durch Zusatz von Salzen gesteigert wird, verhält sich in dieser Beziehung Agar, worauf auch Pietrkowski (4) hingewiesen hat, umgekehrt. Um die Wirkung des Chinins auf die Quellung festzustellen, wurde das salzsaure Salz mit anderen salzsauren Salzen verglichen. Unterschiede in der Wirkung mussten also auf die Natur der Kationen zurückzuführen sein. Umgekehrt wurden zur Prüfung die arsensauren bzw. arsenigsauren Salze mit anderen verglichen, deren Kation immer dasselbe war. Etwaige Wirkungsunterschiede mussten in diesem Falle auf die Verschiedenheit des Anions zurückzuführen sein.

I. Gewicht der Agar-Plättchen vor der Quellung 0,028 g.

Nach 24 Stunden Quellung:

	1. Aq. dest. 50 ccm	2. Ringer-Lösung 50 ccm	3. KCl 0,37 : 50 1/10 M	4. $CaCl_2$ 0,5 : 50 1/10 M	5. Chinin.-hydrochl. 0,5 : 50 1/40 M
1. Plättchen	0,245	0,135	0,121	0,113	0,106
2. „	0,283	0,137	0,128	0,114	0,116
3. „	0,239	0,126	0,120	0,116	0.110
Durchschnitt	0,255	0,133	0,123	0,114	0,111
Vielfaches des Anfangsgewichtes	9,1	4,8	4,4	4,1	3,9

In Reihe 3, 4 und 5 ist bei gleichbleibendem Anion aber verschiedenem Kation die Wirkung der Salze verschieden stark. Es betragen Reihe 3 das 4,4 fache, Reihe 4 das 4,1 fache und Reihe 5 das 3,9 fache des Anfangsgewichtes. Es fällt dabei auf, dass Chinin. hydrochl. trotz seiner schwächeren M.-Konzentration im stärkeren Grade die Quellung beeinträchtigt als Kalium und Kalzium.

II. Gewicht der Agar-Plättchen vor der Quellung 0,028 g.

Nach 24 Stunden Quellung:

	1. Aq. dest. 50 ccm	2. KCl 0,09 : 50 1/40 M	3. $CaCl_2$ 0,125 : 50 1/40 M	4. Chinin.-hydrochl. 0,125 : 50 1/160 M
1. Plättchen	0,785	0,394	0.308	0,422
2. „	0,835	0,384	0,282	0,478
3. „	0,617	0,352	0,291	0,401
Durchschnitt	0,746	0,377	0,294	0,434
Vielfaches des Anfangsgewichtes	28,1	13,5	10,5	15,5

In diesem Versuch ist auch bei stärkerer Verdünnung der Konzentration (vergl. Reihe 2, 3, 4) bei gleichbleibendem Anion die Wirkung der Kationen K, Ca, Chinin verschieden; aber sie stehen ungefähr in demselben Verhältnis wie in Versuch 1. Chinin. hydrochl., obwohl in der Konzentration von M/160, dem vierten Teil derjenigen von KCl und $CaCl_2$ zeigt immerhin noch eine Wirkung, welche nur die Hälfte der Quellung zulässt, wie die in Aq. dest. gequollenen Plättchen aufweisen.

III. Gewicht der Agar-Plättchen vor der Quellung 0,028 g.

Nach 24 Stunden Quellung:

	1. Aq. dest. 50 ccm	2. KCl 0.022 : 50 1/160 M	3. $CaCl_2$ 0,031 : 50 1/160 M	4. Chinin.-hydrochl. 0,125 : 50 1/160 M
1. Plättchen	0,596	0,460	0,260	0,312
2. „	0,475	0,418	0,262	0,311
3. „	0,532	0,404	0,273	0,310
Durchschnitt	0,534	0,427	0,265	0,311
Vielfaches des Anfangsgewichtes	19,2	15,5	9,6	11,1

In Reihe 2, 3 und 4 sind Lösungen von gleicher M.-Konzentration. Es zeigt sich dabei deutlich, dass die Wirkung des Chinins ungefähr in der Mitte steht zwischen derjenigen des KCl und $CaCl_2$. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass das $CaCl_2$ die doppelte Anzahl Cl-Ionen enthält, die zweifellos auch einen starken Einfluss auf die Quellung haben.

IV. Gewicht der Agar-Plättchen vor der Quellung 0,028 g.

Nach 24 Stunden Quellung:

	1. Aq. dest. 50 ccm	2. NaCl 0,3 : 50 1/10 M	3. Natr. Arsenit. 0,65 : 50 1/10 M
1. Plättchen	0,245	0,135	0,146
2. „	0,283	0.132	0,150
3. „	0,239	0,138	0,149
Durchschnitt	0,255	0,135	0,148
Vielfaches des Anfangsgewichtes	9,1	4,8	5,2

Aus Reihe 2 und 3 geht hervor, dass bei gleichbleibendem Kation die Quellungswirkung der Anionen eine verschiedene ist. Das AsO_3-Ion wirkt etwas schwächer auf die Quellung als das Cl-Ion. Jedenfalls lässt sich eine Wirkung des AsO_3-Ions auf die Quellung nicht leugnen.

V. Gewicht der Agar-Plättchen vor der Quellung 0,028 g.

Nach 24 Stunden Quellung:

	1. Aq. dest. 50 ccm	2. NaCl 0,75 : 50 1/40 M	3. Natr. Arsenit. 0,16 : 50 1/40 M	4. Natr. Arseniat 0,39 : 50 1/40 M
1. Plättchen	0,596	0,198	0,206	0,237
2. „	0,475	0,206	0,226	0,218
3. „	0,532	0,187	0,340	0,239
Durchschnitt	0,534	0,197	0,224	0,231
Vielfaches des Anfangsgewichtes	19,2	7,0	8,0	8,2

In Reihe 2, 3 und 4 kommt die Wirkung verschiedener Anionen bei gleichbleibendem Kation zum Ausdruck. Es zeigt sich dabei, dass die AsO_3-und AsO_4-Ionen in ihrer Wirkung nur ganz wenig hinter der der Chlorionen zurückbleiben. Ein Unterschied zwischen dem Natrium-Salz der arsenigen Säure und dem der Arsensäure konnte nicht festgestellt werden.

VI. Gewicht der Agar-Plättchen vor der Quellung 0,028 g.

Nach 24 Stunden Quellung:

	1. Aq. dest. 50 ccm	2. Traubenzucker 1,0 : 50 1/10 M	3. Strophanthin 0,05 : 50 1/80 M
1. Plättchen	0,785	0,805	0,673
2. „	0,617	0,729	0,651
3. „	0,835	0,750	0,663
Durchschnitt	0,746	0,761	0,662
Vielfaches des Anfangsgewichtes	28,1	27,2	23,5

Da Traubenzucker und Strophanthin Nichtelektrolyte sind, verdient die Einwirkung dieser beiden Substanzen besonderes Interesse. Während die Quellung durch Traubenzucker fast dasselbe Vielfache des Anfangsgewichtes wie die des Aq. dest. aufweist, also eine nennenswerte Beeinflussung der Quellung durch Traubenzucker nicht stattfindet, macht sich beim Strophanthin trotz der M/80-Konzentration ein erheblicher Einfluss bemerkbar. Aus dem Vergleich der beiden Zahlen 27,2 und 23,5 ist die Differenz deutlich ersichtlich.

VII. Gewicht der Agar-Plättchen vor der Quellung 0,028 g.

Nach 24 Stunden Quellung:

	1. Aq. dest. 50 ccm	2. Strophanthin 0,25 : 50 1/160 M	3. Traubenzucker 0,065 : 50 1/160 M
1. Plättchen	0,596	0,403	0,586
2. „	0,475	0,405	0,581
3. „	0,532	0,402	0,487
Durchschnitt	0,534	0,406	0,585
Vielfaches des Anfangsgewichtes	19,2	14,4	20,8

Das in Versuch 6 Gesagte kommt noch deutlicher in diesem Versuch zum Ausdruck. Bei Traubenzucker keine nennenswerte, beim Strophanthin bei M/160 eine für Nichtelektrolyte immerhin beträchtliche Wirkung. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ruft Traubenzucker dieselbe Quellung wie Aq. dest. hervor, während Strophanthin die Quellung um das 6 fache des Anfangsgewichtes verzögert.

Schlussbetrachtung.

Man kann von vornherein nicht erwarten, durch Modellversuche genauen Aufschluss über die Wirkung bestimmter Substanzen auf die lebende Zelle zu erhalten. Die Bedingungen, unter denen die Wirkung an der Zelle sich abspielt, sind zu kompliziert, als dass wir sie künstlich genau nachahmen können. Beim Modellversuch müssen wir uns damit begnügen, nur einzelne Eigenschaften der zu untersuchenden Substanzen genauer kennen zu lernen. Pietrkowski hat aus Quellungsversuchen an Agar geschlossen, dass die Wirkung des Kaliums und Kalziums auf das Herz Quellungswirkungen seien. Letzteres soll nicht geleugnet werden; doch kann man dies nicht ohne weiteres aus den Quellungsversuchen mit Agar schliessen. Das geht aus folgendem hervor: Am Herzen wirken Kalium und Kalzium ausgesprochen antagonistisch. Was ihre Quellungswirkung betrifft, so besteht aber zwischen beiden, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, gar kein qualitativer, höchstens ein ganz geringer quantitativer Unterschied.

Versuche am künstlichen System — um es nochmal zu wiederholen — können biologische Vorgänge keineswegs restlos erklären, sie können nur etwas über Eigenschaften ganz allgemeiner Natur sagen. Dieser Einschränkung unterwerfe ich auch meine eigenen Versuche. Zondek hat durch Versuche am Herzen gezeigt, dass zwischen dem Kalium und Kalzium einerseits und bestimmten Giften wie Chinin, Arsen und Strophanthin andererseits in ihrer biologischen Wirkung sehr nahe Beziehungen bestehen können. Da chemisch zwischen diesen Substanzen keinerlei Verwandtschaft besteht, neigt Zondek zu der Annahme, dass ihre Wirkung physikalisch-chemisch bzw. kolloidchemisch erklärt werden müsste.

Ich betrachtete es nun als meine Aufgabe, zu untersuchen, ob den genannten Giften nun auch wirklich physikalische Wirkungen zukommen, die denen des Kaliums und Kalziums entsprächen. Die Quellungsversuche, welche ich zu diesem Zwecke anstellte, haben, wie aus dem Protokoll ersichtlich, ergeben, dass in der Tat Chinin, Arsen und Strophanthin den Quellungsvorgang in einem Grade beeinflussen, der dem des Kaliums und Kalziums nicht nachsteht. Beim Strophanthin ist dies besonders auffallend weil es sich hier um einen Nichtleiter handelt.

Pietrkowski (5) hat zeigen können, dass Strophanthin auch noch andere physikalische Wirkungen entfalten kann; so z. B. vermehrt es in kolloidalen Goldlösungen die Zahl der Submikronen. Aus der Quellungswirkung des Kaliums und Kalziums kann nicht

auf ihre biologische Wirkung auf das Herz geschlossen werden. Dasselbe gilt natürlich auch für die genannten Gifte (Chinin, Arsen und Strophanthin). So wirken z. B. die arsenigsauren Salze auf die Quellung ungefähr ebenso wie die arsensauren Salze. Ihre biologische Wirkung auf das Herz ist aber bekanntlich nicht die gleiche. — Aus meinen Versuchen lässt sich aber schliessen — und das war der Zweck der Arbeit — dass Kalium und Kalzium einerseits, Arsen, Chinin und Strophanthin andererseits, physikalisch-chemische Wirkungen gleicher bzw. ähnlicher Natur entfalten können.

Literatur.

1. Hofmeister, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 28, S. 210.
2. Derselbe, ebenda, Bd. 27, S. 395.
3. Zondek, ebenda, 1920, Bd. 88, H. 3 u. 4, S. 158.
4. Pietrkowski, ebenda, 1920, Bd. 85, H. 5 u. 6. S. 300.
5. Derselbe, Biochem. Zeitschr., 1919, Bd. 98, S. 92.
6. Ostwald, Pflügers Arch. 1905, Bd. 108, S. 563, u. 1905, Bd. 109, S. 277.

Lebenslauf.

Am 10. Juli 1894 bin ich in Bromberg geboren. Der erste Schulunterricht wurde mir in der Vorschule des Gymnasiums zu Schneidemühl zuteil. Ich besuchte sodann die Mittelschule in Apenrade und später die neueingerichtete Realschule daselbst, darauf das Gymnasium in Strasburg (Westpr.), das Wilhelm Gymnasium und das Heinrich Hertz-Realgymnasium in Hamburg, woselbst ich das Abiturienten Examen bestand. Nach $4^1/_2$ Jahren Kriegsdienst auf der Flotte, bei der Matrosenartillerie und der Fussartillerie in Mazedonien und vor Verdun bezog ich die Universität Königsberg als stud. med. dent. In Rostock bestand ich nach dem 3. Semester das Physikum und im Dezember 1920 das zahnärztliche Staatsexamen an der Berliner Universität, nachdem mir als Kriegsteilnehmer das 7. Semester angerechnet worden war.

Druck von L. Schumacher in Berlin N 4.